

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 8月 7日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-229374

[ST.10/C]:

[JP2002-229374]

出 願 人

Applicant(s):

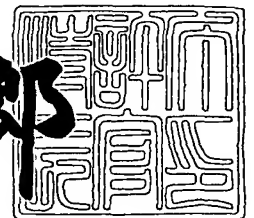
株式会社日立ハイテクノロジーズ

U.S. Appln. Filed 8-6-03
Inventor: A. Shimase et al
mattingly Stanger & Malur
Docket RAS-189

2003年 6月 3日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3042865

【書類名】 特許願

【整理番号】 1102000901

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 35/00

【発明の名称】 サンプル分注装置およびそれを用いた自動分析装置

【請求項の数】 15

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立ハイテクノロジーズ
設計・製造統括本部 那珂事業所内

【氏名】 島瀬 明大

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立ハイテクノロジーズ
設計・製造統括本部 那珂事業所内

【氏名】 内田 裕康

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立ハイテクノロジーズ
設計・製造統括本部 那珂事業所内

【氏名】 神原 克宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立ハイテクノロジーズ
設計・製造統括本部 那珂事業所内

【氏名】 飛田 朋之

【特許出願人】

【識別番号】 501387839

【氏名又は名称】 株式会社 日立ハイテクノロジーズ

【代理人】

【識別番号】 100075096

【弁理士】

【氏名又は名称】 作田 康夫

【電話番号】 03-3212-1111

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 サンプル分注装置およびそれを用いた自動分析装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプルを吸引・吐出するプローブと、該プローブにサンプルを吸引・吐出させるための圧力を発生させる分注シリンジと、前記プローブおよび前記分注シリンジを接続する分注流路と、サンプルの吸引・吐出動作を制御する制御部とを有するサンプル分注装置において、

更に、前記分注流路内の圧力を検出する少なくとも一つの圧力センサと、
サンプルの分注動作時における前記圧力センサの出力値を時系列的に記憶する圧力値記憶手段と、

前記プローブでサンプルが正常に吸引または吐出されたときの前記圧力センサの時系列的な出力値からなる基準データベースを記憶した記憶手段と、

該圧力値記憶手段に時系列的に記憶された圧力センサ出力値に基づいて作成された比較データと前記基準データベースとを多変量解析し、解析結果に基づきサンプルの分注動作の異常の有無を判定する判定手段を備えたことを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 2】

サンプルを吸引・吐出するプローブと、該プローブにサンプルを吸引・吐出させるための圧力を発生させる分注シリンジと、前記プローブおよび前記分注シリンジを接続する分注流路と、サンプルの吸引・吐出動作を制御する制御部とを有するサンプル分注装置において、

更に、前記分注流路内の圧力を検出する少なくとも一つの圧力センサと、
サンプルの分注動作時における前記圧力センサの出力値を時系列的に記憶する圧力値記憶手段と、

前記プローブでサンプルが正常に吸引または吐出されたときの前記圧力センサの時系列的な出力値からなる基準データベースを記憶した記憶手段と、

該圧力値記憶手段に時系列的に記憶された圧力センサ出力値に基づいて作成された比較データから算出されたマハラノビスの距離と前記基準データベースから

算出されたマハラノビス距離とを比較することによりサンプルの分注異常を判定するものであることを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 3】

請求項 2 記載のサンプル分注装置において、

前記基準データベースは分注量に応じて用意され、比較データの分注量に対応した基準データベースから算出されたマハラノビス距離と、比較データベースから算出されたマハラノビスの距離を比較することによりサンプルの分注異常を判定するものであることを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 4】

請求項 1 記載のサンプル分注装置において、

サンプルの分注異常が認められた場合、サンプルの吸引動作終了直前における圧力値と予め定められた閾値とを比較して、分注異常の原因を判別する判別手段を備えたことを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 5】

請求項 1 記載のサンプル分注装置において、

粘性や密度等の物性が既知の流体を試料として分注したときに、分注異常の判定を行い、サンプル分注装置における分注機能の異常の有無を判定する分注機能異常判定手段を備えたことを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 6】

請求項 5 記載のサンプル分注装置において、

分注異常の判定を、前記サンプル分注装置の装置起動時毎に行い、サンプル分注装置における分注機能の異常の有無を判定する機能を備えたことを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 7】

請求項 5 記載のサンプル分注装置において、

分注異常の判定を定期的に行い、かつ該判定の結果を時系列的に記録する記録手段を備え、サンプル分注装置における分注機能の劣化度合を判別する手段を設けたことを特徴とするサンプル分注装置。

【請求項 8】

請求項 1 記載のサンプル分注装置において、
更に前記サンプルプローブを含めた分注流路内を洗浄する洗浄手段を備え、
試料の分注異常が認められた場合、前記サンプルプローブを含めた分注流路内
を該洗浄手段で洗浄し、その後、粘性や密度等の物性が既知の流体を分注し、該
流体分注における分注異常の判定を行うことによって、サンプル分注装置におけ
る分注機能が回復したかを判定する機能を備えたことを特徴とするサンプル分注
装置。

【請求項 9】

請求項 8 記載のサンプル分注装置において、試料の分注異常が認められ、その
後に所定回数の洗浄を繰り返してもサンプル分注装置における分注機能が回復し
ない場合、分注動作を停止する機能を備えたことを特徴とするサンプル分注装置

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載のサンプル分注装置と、前記サンプルプローブ外表面の洗浄を
行う洗浄槽と、反応容器の洗浄機構と、前記洗浄機構によって洗浄し繰り返し使
用することを特徴とする反応容器とを備えた自動分析装置において、サンプルの
吸引時に分注異常が認められた場合、該サンプルを前記反応容器に吐出せず、前
記洗浄槽に廃棄する機能を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 1 1】

請求項 4 記載のサンプル分注装置を備えた自動分析装置において、
サンプルの分注異常が認められた場合、分注異常の原因を複数に分類し、その
原因を表示する機能を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 記載の自動分析装置において、
分注異常の原因を表示するとともに、それぞれの原因に応じた対策動作を行う
機能を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 1 3】

請求項 1 に記載のサンプル分注装置を備えた自動分析装置において、
試料の分注異常が認められた場合、該試料に対し所定回数以内の再分注を行う

機能を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載のサンプル分注装置を備えた自動分析装置において、試料の分注異常が認められ、しかる後に該試料に対し所定回数以内の再分注を行っても全て分注異常となる場合、該試料の分注を取り消し、次の試料の分注を行う機能を備えたことを特徴とする自動分析装置。

【請求項 1 5】

プローブを用いてサンプルを吸引するステップと、
サンプル吸引中に前記プローブ内の圧力を時系列的に記憶するステップと、
該記憶された圧力センサ出力値に基づいて比較データを作成するステップと、
前記プローブでサンプルが正常に吸引または吐出されたときの前記圧力センサの時系列的な出力値からなる基準データベースと前記ステップで作成された比較データとを多変量解析し、解析結果に基づきサンプルの分注動作の異常の有無を判定する判定ステップとを備えたことを特徴とするサンプル分注時の異常検出方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

この発明は、血液や尿等の液体試料を分注するサンプル分注装置およびそれを用いた自動分析装置に係り、特に吸引・吐出ノズルの詰まりを精度良く検出することができる機能を備えたサンプル分注装置およびそれを備えた自動分析装置に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

例えば、生化学自動分析装置や免疫自動分析装置などの自動分析装置では、液体試料を試料容器から反応容器へ自動で吸引・吐出（以下、分注と称する）するサンプル分注装置を備えている。

【0 0 0 3】

サンプル分注装置は、従来、サンプルプローブと、これに接続した分注シリン

ジと、サンプルプローブを所定の位置に移動する機構を備え、サンプルプローブの先端を試料中に挿入し、分注シリンジを所定量駆動することによって、所定量の試料を吸引し、しかる後、サンプルプローブを反応容器に移動し、吸引した試料を吐出する、という分注動作を繰り返すようになっている。

【 0 0 0 4 】

ところで、生化学検査などの検体検査においては、試料として血清、血漿が用いられることが多く、これらは採取されてから検査にかけるまで長時間にわたって放置されると、試料中にフィブリン等の固形物（以下、クロットと称する）が生成する。この試料をそのまま自動分析装置にかけると、生成したクロットがサンプルプローブに詰まる場合がある。このようにしてサンプルプローブに詰まりが生じると、所定量の試料を反応容器に分注できず、正確な分析結果が得られない。このことは自動分析装置における分析信頼性を大きく損なうことになる。

【 0 0 0 5 】

このような不具合を解決する手段として、サンプルプローブを含む分注流路内に圧力センサを設け、圧力変動を基にサンプルプローブの詰まりを検知するようにしたものが数多く提案されている。特開平 7 - 1 9 8 7 2 6 号公報では、圧力変動波形を二次微分した値に着目し、この値と閾値を比較することで粘性の影響なく吸引異常を検出できるとしている（これを第 1 の従来技術とする）。また、特開平 1 1 - 8 3 8 6 8 号公報では、吸引動作終了後負側に残る残圧に着目し、これが閾値と比較して低い場合に詰まりと判定する構成がとられている（これを第 2 の従来技術とする）。さらに、特開 2 0 0 0 - 3 9 4 4 0 号公報では、圧力センサの出力を積分して得られる面積値と予め定められた基準値との比較に基づいてサンプル分注時の異常を判定する技術が開示されている（これを第 3 の従来技術とする）。

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

ところで、分析不良を引き起こす異常な分注は、上記のようなサンプルプローブの詰まりによってのみ起こるとは限らない。例えば、試料とサンプルプローブが接した際の抵抗値や静電容量等の電気的変化量から試料の液面を検知するサン

プル分注装置において、表面に気泡が多数存在するような試料の分注を行うと、サンプルプローブが気泡層にあるにもかかわらず、液面に達したと判断して試料の吸引動作を行い、試料の代わりに空気を吸引してしまうことがある（以下、空吸引と称する）。この場合も所定量の試料が分注されたことにならず、正確な分析結果を得ることはできない。

【0007】

このように異常な分注を引き起こす原因は複数存在するが、その時に生じる圧力変動波形は全て同じような形をとるのではなく、それぞれ異なっている。そのため、前記従来技術ではある異常は検知できても別の異常は検知できないという問題があった。

【0008】

図2は、圧力センサを設けたサンプル分注装置において、試料の吸引を行った時の圧力変動波形を示したものである。なお、図2において、縦軸は圧力で、大気圧を基準に、上方は正圧、下方は負圧を示し、横軸は時間を表している。

【0009】

図2（a）は正常な吸引が行われた場合の圧力変動波形を示している。正常な吸引動作においては、吸引開始と同時に圧力が減じ、試料吸引区間ではなだらかな変化を示す。このときの変化は、粘性・密度等といった試料の性質や吸引速度すなわち分注シリンジの駆動速度等に拠っている。そして、吸引が終了すると負圧側に大きく振れていた圧力は大気圧側に復帰する。

【0010】

図2（b）、（c）、（d）は試料の吸引中にサンプルプローブにクロットが詰まり、完全閉塞状態となったものである（以下、完全詰まりと称する）。この場合、詰まり以降に吸引されるはずの試料量が不足し、正確な分析結果を得ることができない。このときの圧力変動波形をみると、詰まると同時に圧力が大幅に減少し、試料吸引が終了しても圧力は復帰しない。このように、完全詰まりの場合は正常な分注が行われた時の圧力変動波形と異なる特徴が試料吸引中・吸引後ともに明確に表れているため、従来技術で十分に検知することが可能である。

【0011】

図 2 (e), (f), (g) もクロットを吸引した場合の圧力変動波形である。ただし、その大きさは、サンプルプローブを完全に詰まらせる程大きなものではなく、サンプルプローブ開口径よりも小さく、サンプルプローブ内部に吸い込める程の大きさである（以下、微小クロット吸引と称する）。分注した試料に微小なクロットが存在すると、その分の試料が不足するだけでなく、そのクロットが分析に悪影響を与える恐れがある。そのため、微小クロット吸引も異常な分注である。一般的にサンプルプローブは開口径が一番小さな構造をとっており、微小クロットはここを通過する際に抵抗を受け、このとき圧力変動に乱れが生じる。その後、吸い込まれた微小クロットがサンプルプローブ内部の開口径より広い場所まで到達する等によって圧力変動の乱れが回復する。このような場合、吸引後の圧力は元に戻っているため、吸引動作終了後負側に残る残圧に着目した第 2 の従来技術では検知できない。また、積分を用いた第 3 の従来技術を用いた場合、圧力の乱れた部分の面積が小さい図 2 (f), (g) の検知は極めて困難である。これらを捉えるとすれば正常とする範囲の閾値を狭めなければならないが、その場合、正常を異常と見なす誤検知の可能性も高くなってしまう。

【 0 0 1 2 】

図 2 (h) は著しく粘性の高いサンプルを吸引したときの圧力変動波形である（以下、高粘性サンプル吸引とする）。正常な分注が行われた時の圧力変動波形に比べ、試料吸引区間に大きな負圧を示し、吸引動作終了後の圧力の大気圧側への復帰も遅くなる。そのため、圧力が復帰しきらないうちにサンプルプローブを液面から抜くことになる。そのため、幾らかの試料は吸引しきれず、これも異常な分注となる。この場合の圧力変動は、大きな負圧を示しこそはすれ、なだらかに変化するから、微分を利用して急激な圧力変化を検知する第 1 の従来技術では対処できない。

【 0 0 1 3 】

図 2 (i) は空吸引時の圧力変動波形である。正常な分注が行われた時の圧力変動波形に比べ、圧力が負側に振れることはほとんどない。この場合も、高粘性サンプル吸引時同様、急激な変化がないため、第 1 の従来技術で検知することは困難である。また、圧力が負側に残ることもないから、第 2 の従来技術でも検知

不可能である。なお、空吸引の原因としては、上述のようなサンプルプローブの液面誤検知のほか、試料の配置忘れや試料不足もある。

【 0 0 1 4 】

上記のように、異常な分注の種類は複数存在し、それによって生じる圧力変動波形も各々異なり、従来技術では特定の異常にしか対処できないという問題があった。

【 0 0 1 5 】

本発明の第 1 の目的は、完全詰まり、微小クロット吸引、高粘性サンプル吸引、空吸引を含めた、分析不良を引き起こす全ての異常な分注を、その種類や程度によらずに検知することにある。

【 0 0 1 6 】

ところで、上記のように圧力変動をセンシングして、異常を検知する場合、圧力値のばらつきにどう対処するかが大きな問題となっている。圧力値をばらつかせる要因として、圧力測定系のばらつき、圧力被測定系のばらつきのほか、分注試料の粘性のばらつきや外的環境の影響による誤差もある。

【 0 0 1 7 】

圧力測定系のばらつきとしては、例えば、圧力センサの感度のばらつきや圧力センサの出力信号を増幅する増幅回路の構成部品のばらつきが挙げられる。本来、同じ圧力を測定したのであれば、同じ出力値が得られなければならないが、実際は上記のようなばらつきがあり、全く同じとはならない。また、たとえ同一の圧力測定系で、同一の分注動作をさせたとしても、サンプルプローブ内径や分注流路長のばらつきなど圧力被測定系がばらつくことによって、圧力そのものがばらつくこともある。

【 0 0 1 8 】

もしこれらのばらつきに対処できなければ、正常な分注まで異常と誤検知したり、逆に異常な分注を見逃したりする割合が増加し、検知性能が著しく低下することになる。従来は、増幅回路に調整用素子を組み込み、基準圧力を測定して出力値が同じになるよう厳密に調整したり、サンプルプローブや分注流路配管の加工許容差を狭めたりする方法で解決していた。しかし、これらの工程を踏むことは

コストの上昇につながるという問題があった。

【0019】

また、分注試料の粘性のばらつきや外的環境の影響による誤差については、制御できない要因であるから、この場合は検知性能を落とすしかなかった。

【0020】

本発明の第2の目的は、厳密な調整を行ったり加工許容差を狭めたりすることをしなくても、検知性能を落とさずに、正確に分注の異常を検知することである。

【0021】

さらに、異常な分注が生じた場合、その後の対策動作を自動的に処理できることが望ましい。例えば、サンプルプローブにクロットが詰まった場合、そのサンプルプローブを洗浄し、その詰まりが取り除かれたか確認する動作を自動で行えることが望ましい。特に、詰まりの除去の確認が確実でないと、それ以降に分注された試料量も信頼できないものとなる。詰まり除去の確認として、洗浄後の圧力値を見る技術もあるが（特開平6-109745号）、圧力値で見るため、上述のような圧力値のばらつきはここでも問題となる。そこで、詰まり除去の確認も正確に行うことができる技術が求められる。これらを含め、異常な分注の後、分析処理能力や分析信頼性を落とすことなく処理するシステムを提供することを第3の目的とする。

【0022】

【課題を解決するための手段】

上記第1及び第2の目的を解決するため、以下のような装置の構成をとる。

【0023】

サンプルを吸引・吐出するプローブと、該プローブにサンプルを吸引・吐出させるための圧力を発生させる分注シリンジと、前記プローブおよび前記分注シリンジを接続する分注流路と、サンプルの吸引・吐出動作を制御する制御部とを有するサンプル分注装置において、更に、前記分注流路内の圧力を検出する少なくとも一つの圧力センサと、サンプルの分注動作時における前記圧力センサの出力値を時系列的に記憶する圧力値記憶手段と、前記プローブでサンプルが正常に吸

引または吐出されたときの前記圧力センサの時系列的な出力値からなる基準データベースを記憶した記憶手段と、該圧力値記憶手段に時系列的に記憶された圧力センサ出力値に基づいて作成された比較データと前記基準データベースとを多変量解析し、解析結果に基づきサンプルの分注動作の異常の有無を判定する判定手段を備えたサンプル分注装置。

【 0 0 2 4 】

上記多変量解析としてはマハラノビスの距離を用いた方法（M T S : マハラノビス・タグチ・メソッド）やニューラルネットワークを用いた方法が代表的なものであるが、項目の値そのものの大小だけでなく、項目間の相互関係をも考慮に入れた比較を行う多変量解析であればどのような手法でも適用可能である。

【 0 0 2 5 】

また、上記第 3 の目的を解決するため、以下のような装置および機能の構成をとる。

【 0 0 2 6 】

上記サンプル分注装置において、試料の分注異常が認められた場合、試料の吸引動作終了直前における圧力値と予め定められた閾値とを比較して、複数の分注異常の原因を判別する判別手段を備えたことを特徴とするサンプル分注装置。

【 0 0 2 7 】

また、上記サンプル分注装置において、粘性や密度等の物性が既知の流体を試料として分注したときに分注異常の判定を行い、サンプル分注装置における分注機能の異常の有無を判定することを特徴とするサンプル分注装置。

【 0 0 2 8 】

また、サンプルプローブを含めた分注流路内を洗浄する洗浄手段と上記サンプル分注装置において、試料の分注異常が認められた場合、上記サンプルプローブを含めた分注流路内を洗浄し、しかる後に粘性や密度等の物性が既知の流体を分注し、該流体分注における分注異常の判定を行うことによって、サンプル分注装置における分注機能が回復したかを判定することを特徴とするサンプル分注装置。さらに、前記サンプル分注装置において、試料の分注異常が認められ、しかる後に所定回数の洗浄を繰り返してもサンプル分注装置における分注機能が回復し

ない場合、分注動作を停止することを特徴としたサンプル分注装置。

【 0 0 2 9 】

また、上記サンプル分注装置と、サンプルプローブを含めた分注流路内や前記サンプルプローブ外表面の洗浄を行う洗浄槽と、反応容器の洗浄機構と、前記洗浄機構によって洗浄し繰り返し使用することを特徴とする反応容器とを備えた自動分析装置において、試料の吸引で異常が認められた場合、該試料を前記反応容器に吐出せず、前記洗浄槽に廃棄することを特徴とする自動分析装置。

【 0 0 3 0 】

また、上記サンプル分注装置を備えた自動分析装置において、試料の分注異常が認められた場合、分注異常の原因を複数に分類し、それぞれの原因に応じた対策動作を行うことを特徴とする自動分析装置。

【 0 0 3 1 】

また、上記サンプル分注装置を備えた自動分析装置において、試料の分注異常が認められた場合、該試料に対し所定回数以内の再分注を行うことを特徴とする自動分析装置。さらに、前記自動分析装置において、所定回数以内の再分注を行っても全て分注異常となる場合、該試料の分注を取り消し、次の試料の分注を行うことを特徴とする自動分析装置。

【 0 0 3 2 】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施例を、図を用いて説明する。

【 0 0 3 3 】

図 1 は本発明に関わるサンプル分注装置の概略構成図である。

【 0 0 3 4 】

サンプルプローブ 1 はチューブ 2 を介し、分注シリンジ 3 に接続され、それらの内部は液体で充填されている。分注シリンジ 3 はシリンダ 3 a とプランジャ 3 b からなり、プランジャ 3 b には分注シリンジ駆動手段 4 が接続されている。シリンダ 3 a を固定し、プランジャ 3 b を分注シリンジ駆動手段 4 によって上下に駆動させ、これによって試料の分注動作を行う。また、サンプルプローブ 1 にはサンプルプローブ駆動手段 5 が接続されており、これによってサンプルプロー

ブ 1 を所定の位置に移動することが可能となる。なお、分注シリンジ駆動手段 4 およびサンプルプローブ駆動手段 5 は、制御部 6 によって制御される。

【 0 0 3 5 】

いま、サンプルプローブ駆動手段 5 によってサンプルプローブ 1 が下降動作を行い、試料容器 7 内の試料 8 の液中に到達すると、分注シリンジ駆動手段 4 によって分注シリンジ 3 が吸引動作を行う。なお、サンプルプローブ 1 が試料 8 液中に到達する以前に、サンプルプローブ 1 内に充填されている液体と試料 8 が混じり合わないよう、あらかじめ空気（分節空気）が吸引されているものとする。試料吸引動作が終了すると、サンプルプローブ 1 は試料吐出位置へ移動し、分注シリンジ 3 が吐出動作を行う。

【 0 0 3 6 】

分注終了後、必要に応じて、給水ポンプ 9 によって給水タンク 1 0 内の洗浄水 1 1 を高圧で流し、サンプルプローブ 1 を洗浄することが可能である。その切り替えは電磁弁 1 2 で行い、これは制御部 6 によって制御される。

【 0 0 3 7 】

本発明の主たる目的である分注の異常を検知する手段としての圧力センサ 1 3 は、分岐ブロック 1 4 を介し、サンプルプローブ 1，チューブ 2，分注シリンジ 3 を含む分注流路系に接続されている。ここで、圧力センサ 1 3 はサンプルプローブ 1 開口部の圧力変動を感度良く検出するため、可能な限りサンプルプローブ 1 側に接続することが望ましい。

【 0 0 3 8 】

圧力センサ 1 3 の出力信号はアンプ 1 5 によって増幅され、A/D変換器 1 6 によってデジタル信号に変換される。更に A/D変換器 1 6 の出力はマイクロコンピュータ 1 7 へ送られ、ここでは以下に述べる処理を行い、分注が正常に実施されたか判定する。

【 0 0 3 9 】

図 3 は本発明に関わる分注の異常検知の処理フロー図である。

【 0 0 4 0 】

試料分注時におけるサンプルプローブを含めた分注流路系の内部圧力は、微小

な変化も含め絶えず変化し、圧力センサの出力もそれに追従して変化する。本発明は刻々と変化する圧力値を時系列に沿って逐一取込み、これら取込んだ圧力値の集合（以下、時系列圧力データ群と称する）をそのまま利用する（S1）。従来技術では、刻々と変化する圧力値の一点にのみ着目したり、変化する圧力値に積分・微分の処理を施し別の次元の値にしたりするため、大なり小なりの情報の欠落が生じる。本発明はそのようなことはなく、より精度の高い判定を行うことが可能となる。

【0041】

次に、上記より得られた時系列圧力データ群から、マハラノビス距離を求める（S2）。ここで、マハラノビス距離は多変量解析の一手法であり、ある被検査対象が基準となる集団（以下、基準空間と称する）に属するかを測る尺度となる。本発明では、分注が正常に実施されたときの時系列圧力データ群を基準とし、この集団が基準空間となる。

【0042】

分注が正常に実施されたときのマハラノビス距離は1近傍の値を示すのに対し、異常であった場合はその距離が1より極めて大きな値をとる。これを利用して、閾値判定により分注の正常・異常の判定を行う（S3）。

【0043】

時系列圧力データ群の取得方法およびマハラノビス距離の算出方法について、以下にその詳細を説明する。

【0044】

図4は時系列圧力データ群の取得方法を示したものである。刻々と変化する圧力変動波形から、図4のようにk点の圧力値を取込む。

【0045】

分注の異常は吸引の異常から始まるため、時系列圧力データ群の取得箇所は、試料吸引区間を中心とする。試料吸引区間のみの時系列圧力データ群を用いても精度良く異常を検知できるが、その前後の圧力値も数点加えることで、更に精度が向上することが分かっている。また、多くの場合、分注の異常の徴候は試料吐出区間の圧力変動の乱れとしても現れるため、試料吐出区間の圧力変動を取込む

でも良い。

【 0 0 4 6 】

時系列圧力データ群の取込み間隔については、一定間隔でも良いし可変にしても良い。分注の異常が起こりやすい箇所では取込み間隔を狭めたり、反対に異常がほとんど生じない箇所では荒めにデータを取込んだりすることがあっても良く、必ずしも等間隔である必要は無い。

【 0 0 4 7 】

ただし、吸引の異常は試料吸引区間のどこで発生するか分からないから、試料吸引区間の圧力値の取込みは等間隔に行うことが望ましい。その間隔は、広げ過ぎるとその間の異常を見落としてしまい、逆に狭め過ぎて取込み数を増やしてしまうと、後述するマハラノビス距離算出の処理に時間がかかるため、分注の異常が検知できる範囲で取込み間隔を広げることが望ましい。その目安として、分注の異常によって圧力が乱れ始めてからその乱れが回復するまでの区間を圧力異常区間と称したとき、最も短い圧力異常区間の2分の1を取込み間隔とすることが考えられる。

【 0 0 4 8 】

なお、k点の時系列圧力データ群の取得方法として、各点の取込み時刻をあらかじめ指定して、k点のデータのみ得る方法でも、初めは出来る限り細かくデータを取り込み、それらを間引いてk点のデータを残す方法でも、どちらでも構わない。

【 0 0 4 9 】

上記の通り取得した時系列圧力データ群は図5のようにまとめられる。ここで、各時刻における圧力値はそれぞれマハラノビス距離を求める際の項目として利用する。

【 0 0 5 0 】

上記操作を、正常な分注に対して行えば、基準となる時系列圧力データ群を得ることができる。図6は、正常な分注をn回行ったときに得られた各時系列圧力データ群をまとめたもので、これはn事象k項目の基準空間となる。

【 0 0 5 1 】

ここでいう正常な分注とは、正常な試料に対し、正常な分注が十分に実施可能な状態で分注することである。正常な試料とは、その粘性がそのサンプル分注装置で取り扱う試料の粘性の範囲内にあり、且つ固形異物等を含まないものである。例えば、血液の生化学自動分析装置で使用されるサンプル分注装置における正常な試料とは、ヒトの血清と同等の粘性であり、且つクロット等を含まない試料のことである。また、正常な分注が実施可能な状態とは、サンプルプローブ内径のばらつきや圧力センサ感度のばらつきといったサンプル分注装置の各構成部品のばらつきが、製造上の個体差・外的環境の影響・劣化といった理由如何に関わらず、所定の許容差内に収まっており、且つサンプルプローブの詰まり等の異常も無く、サンプル分注装置がその機能を十分に発揮できる状態のことである。

【 0 0 5 2 】

基準空間を作成する際の留意点として、単なる統計データの収集ではなく、上記の通り正常な場合の統計データの収集であるから、異常なデータが入ることがあってはならない。しかし、例えば試料の粘性のばらつきや圧力センサ感度のばらつきのように、正常な範囲内ではばらつきが存在するものであれば、積極的にばらつかせてデータを得ることが望ましい。そうすることによって、異常検知の精度が向上する。

【 0 0 5 3 】

基準空間の事象数 n については、多い方が異常検知の精度が向上するため好ましいが、必要以上に多くすると、得られる情報より経済的コストの方がかかってしまう。そこで、検知の精度および経済的コストを勘案しながら決定するのが良い。ただし、事象数 n が項目数 k より小さい場合、後述する相関行列が求められないため、必ず n は k より大きくなるようにする。

【 0 0 5 4 】

なお、上記のように得られた時系列圧力データ群および基準空間は、その分注量の分注時に限るものとする。分注量がその増減に関わらず変化すると、その分注量の分注に最も適した分注速度や分注シリンジおよびサンプルプローブの駆動シーケンスが採られるから（以下、分注シーケンスと称する）、それに応じて圧力変動波形も変化する。そこで、分注量ごとに、時系列圧力データ群の取込み数

・方法を変え、基準空間も分注量ごとにそれぞれ持つこととする。一般的なサンプル分注装置はその仕様によって最小・最大分注量および分注分解能が決められており、分注量の種類は有限であるから、その数だけの時系列圧力データ群および基準空間を持てば良いことになる。

【0055】

次に、上記によって得られた時系列圧力データ群および基準空間からマハラノビス距離の算出する方法を述べる。

【0056】

図5のような時系列圧力データ群 p_1, p_2, \dots, p_k の取込みを n 回実施した図6のような n 事象 k 項目の基準空間から、各項目毎に平均

$$\bar{p}_1, \bar{p}_2, \dots, \bar{p}_k$$

および標準偏差 $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_k$ を求め、式(1)の演算を行い正規化する。

【0057】

【数1】

$$P_i = \frac{p_i - \bar{p}_i}{\sigma_i} \quad (\text{ここで、} i = 1, 2, \dots, k) \quad \dots (1)$$

【0058】

一方、基準空間を n 行 k 列の行列として、この行列の相関行列を求めると $k \times k$ の行列 A が得られる。この行列 A の逆行列を A^{-1} とすれば、マハラノビス距離 D^2 は式(2)のように表すことができる。

【0059】

【数2】

$$D^2 = \frac{1}{k} (P_1 \dots P_k) A^{-1} \begin{pmatrix} P_1 \\ \vdots \\ P_k \end{pmatrix} \quad \dots (2)$$

【0060】

なお、これらの計算のうち、基準空間の各項目毎の平均および標準偏差や、基

準空間の相関行列の逆行列は予め計算しておき、その結果をパラメータとして持っていて良い。繰り返しマハラノビス距離を算出する場合、これらの計算を何度も行いう手間が省け、計算処理上有利であることが多い。

【 0 0 6 1 】

これまで説明したことを、図 1 のサンプル分注装置に即して説明する。

【 0 0 6 2 】

サンプル分注装置に対してある試料の分注が要求されると、制御部 6 は分注シリンジ駆動手段 4 およびサンプルプローブ駆動手段 5 へ制御コマンドを送る。これと同時に制御部 6 の指令はマイクロコンピュータ 1 7 へも送られ、分注の異常検知機能を有効にする。

【 0 0 6 3 】

試料の分注が始まると、マイクロコンピュータ 1 7 は時系列圧力データ群を取込み、そのデータを RAM 1 9 上に格納する。なお、その取込み方はそのときの分注量にあった取込み方である。時系列圧力データ群の取り込みが終了すると、CPU 1 8 は式 (1) および (2) に基づきマハラノビス距離を算出する。計算に必要なパラメータ、すなわち基準空間の各項目毎の平均および標準偏差や基準空間の相関行列の逆行列は、全分注量について求めてあり、あらかじめ ROM 2 0 上に格納されているから、そのときの分注量にあったパラメータが選択される。マハラノビス距離が求められると、その値を基に閾値判定を行う。閾値は分注量毎に別々に設ける必要は無く、一つ設定すれば十分である。それは、マハラノビス距離は基準となる波形と同じか異なっているかを示す指標であり、一方で、その基準は分注量毎に別々に用意されているからである。閾値判定の結果は制御部 6 に戻され、それを基に制御部 6 は以降の処理についての判断を下す。

【 0 0 6 4 】

本発明で用いられる方法により、実際の様々な圧力変動波形に対しそのマハラノビス距離を求めると、以下のようになる。

【 0 0 6 5 】

先に示した図 2 (a) ~ (i) の各圧力変動波形に対し、それぞれマハラノビス距離を求めたときの結果を図 7 に示す。また、これらの圧力変動波形とは別に

、正常な分注が行えた時の圧力変動波形からも同様にマハラノビス距離を求め、標本数 $n = 288$ の平均と標準偏差をまとめたものを図 8 に示す。

【0066】

図 7 および図 8 の結果から、図 2 (a) のように分注が正常であった場合と図 2 (b) ~ (i) のように分注に異常があった場合とで、マハラノビス距離に十分な差が認められ、上記のような異常は全て検知できることが分かる。

【0067】

次に、本発明の分注異常検知機能が極めて高いロバストネス（頑強性）を有し、例えば、圧力センサの個体差などが存在しても判定結果があまり左右されないことを示す。

【0068】

図 9 (a) は圧力センサの出力にオフセットのずれが生じることを想定し、元の圧力変動波形を縦軸正負側にそれぞれ 5 kPa ずらしたものである。また、図 9 (b) は圧力センサのゲインがばらつくことを想定し、元の圧力変動波形を縦軸方向に 0.5 倍および 1.5 倍したものである。これと同様の波形処理を図 2 (a) ~ (i) の各圧力変動波形に対して実施し、各々のマハラノビス距離を求めると、図 10 のような結果が得られる。

【0069】

正常な分注が行われた場合、通常ならばそのマハラノビス距離は 1 近傍の値をとるが、上記波形処理により、正常な図 2 (a) の場合でも 1 より大きな値をとるようになる。しかし、それでもまだ異常が生じたときのマハラノビス距離とは差があるため、十分に判別可能である。

【0070】

このような結果が得られるのは、本発明で用いられる方法が、基準との比較において、項目の値そのものの大小だけでなく、項目間の相互関係をも考慮に入れた比較を行うからである。圧力変動波形が例えば図 2 (b) のように大きく乱れた場合は、乱れた部分の項目値はもちろんのこと、項目間の相互関係も基準と異なってくるため、明らかに異常であると判断されるが、図 9 のようにオフセットのずれやゲインのばらつきが生じただけの場合は、各々の項目値こそ基準値から

離れるが、項目間の相互関係は概ね維持されるため、総合的に判断して正常と見なされる。

【 0 0 7 1 】

従来技術は、圧力変動波形の一部抽出した値を使用するにしろ、微分や積分などの処理を行った値を使用するにしろ、圧力の次元が残った値のみで判断しているため、図 9 のような圧力センサのゲインやオフセットのばらつきに極めて弱い技術である。その対策としては、コストをかけて圧力センサのゲインやオフセットを調整するか、閾値基準を緩和し検知性能を落とすしかない。

【 0 0 7 2 】

本発明ではまた、定常的に圧力変動波形が乱れる場合に対しても有効に対処することが可能である。

【 0 0 7 3 】

図 1 1 はある分注シーケンスで分注を行ったときに得られる圧力変動波形であるが、試料吸引区間中に通常の圧力変動とは異なる脈動が二度見られる。実はこの時の分注シーケンスは、一度試料液面下まで下降したサンプルプローブが、試料の吸引による液面降下の結果として起こる空吸引を防ぐために、再度下降するという動作を二度行う、というものであった。サンプルプローブはチューブなどを介して圧力センサに接続されているため、サンプルプローブに動きがあると、サンプルプローブを含めた分注流路内の液体が振動し、それが圧力センサに伝わってしまう。また、圧力センサの固定の仕方如何では、その他の振動を拾ってしまうこともある。

【 0 0 7 4 】

このような圧力変動波形の乱れは分注シーケンスによって必然的に起こるものであり、何度その分注を行っても同じ位置に発生する定常的な乱れである。そのため、この乱れは異常ではなく、これを誤検知することはあってはならない。

【 0 0 7 5 】

本発明によれば、図 1 1 のような乱れは、基準空間を作成した際に、この乱れが生じた部分で取込んだ項目値（圧力値）がばらつくという形で現れる。つまり、この項目の標準偏差が大きくなるということで、式（1）によれば、この項目

の重み付けが弱くなるということを意味する。そのため、この項目の値が乱れても、マハラノビス距離の算出結果にあまり影響を及ぼさない。このように、本発明は、定常的な圧力変動の乱れに対し、その時刻やその乱れ具合の情報を持ち合わせる事が出来るため、問題なく対処することが可能である。

【 0 0 7 6 】

図 1 1 に見られるような振動数の高い圧力の乱れが生じる場合、高周波成分を除去する信号処理を行えば、この乱れを取り除けることが期待できる。また、図 9 (a) のようにオフセットにずれが生じる場合、一番初めに取込んだ圧力値との差分をとる処理を行えば、オフセットのずれを無視することが出来る。本発明技術はこれらの元々の圧力センサ出力に対して信号処理を行っていないが、それでも精度良い結果が得られている。これは、処理を簡素化できるという本発明の効果の一つでもあるが、一方で、処理されたデータに対して本発明技術を適用することも可能である。そうすることによって、もし検知精度が向上し、かつ処理時間の面で問題なければ、積極的に処理データを用いるべきで、このことは本発明の趣旨を曲げるものではない。

【 0 0 7 7 】

ところで、異常な分注には、完全詰まり、微小クロット吸引、高粘性試料吸引、空吸引など種々のケースがあり、その時の圧力変動波形は図 2 のように様々な形をとるが、空吸引だけはその他の異常と異なり、異常が生じたときにその圧力の変化する方向が正常な波形に対し正圧側である。これを利用して、異常であると判定された場合、その異常が空吸引によるものかそれ以外であるか判別することができる。図 1 2 にその制御フローを示す。

【 0 0 7 8 】

異常吸引の検知であることには変わらないから、既述の通り、時系列圧力データ群を取込み (S 4) 、その時のマハラノビス距離を求め (S 5) 、それと閾値とを比較する (S 6) 。その結果が閾値を超えた場合は異常であるが、その場合、次に、既に取り込んだ時系列圧力データ群の中から、試料吸引区間終了直前のデータを取り上げ、この値と閾値とを比較する (S 7) 。空吸引の場合はその時の圧力が負側に大きく振れることはないから、ある閾値の範囲内であれば、空吸引

と判別でき、その旨のアラームを出す（S8）。閾値を超えるようであれば、空吸引以外の試料の異常によるものと考えられるから、その旨のアラームを出す（S9）。

【0079】

この方法は圧力値を利用することになるが、値のみで閾値判定するのは、センサのオフセットのずれやゲインのばらつきに対するロバストネスがなく、誤検知や異常の見落としをする恐れが高くなることは既に述べた。試料吸引前に取込んだ値との差分をとるようにすることで、オフセットの影響は抑えることができるかもしれないが、ゲインについては補正できない。しかし、異常の現れる方向が正常波形に対して空吸引とその他の分注異常とでは逆であるから、両者を区別するための閾値を広くとることができる。その結果、空吸引とその他の分注異常を判別することが可能となる。

【0080】

本発明技術を利用すると、分注が正常に実施できたかを判定するだけではなく、基準となる正常な試料（以下、基準試料と称する）に対し分注を行い、その時の圧力変動波形を見ることにより、例えば、サンプルプローブの詰まりのような分注流路系の異常の検査をすることも可能である（以下、分注系異常検査と称する）。図13にその制御フローを示す。

【0081】

基準試料の条件としては、試料ごとの粘性や密度等の特性の個体差がほとんど無いことのほか、その試料を容易に用意できることも重要である。また、クロットなど固形異物が含まれるようなことは当然あってはならない。これを満たす試料として、管理血清や精製水などが考えられる。また、基準試料を空気とし、空吸引を行っても良い。空吸引とすれば、基準試料を用意する必要性が無いため、分注系異常検査を行うための制約条件は全く無くなる。

【0082】

上記のような基準試料を吸引し（S10）、その時の圧力変動波形から時系列圧力データ群を取込み（S11）、マハラノビス距離を求める（S12）。その結果に対し閾値判定を行って（S13）、もし閾値を超えていたら、分注流路系

に何らかの異常があると考えられる。

【0083】

この分注系異常検査は、分注流路系の異常の有無が検査できれば、その基準試料の分注量の多寡については問題とならない。よって、ある分注量に定めて毎回その量の基準試料を分注して検査すればよい。分注量および基準試料の種類を一つに定め、分注系異常検査用の基準空間を一つ用意するだけで済む。

【0084】

本発明は詰まりの有無の検査だけでなく、例えば、圧力センサの故障の検査など、圧力測定系の異常の検査にも適用できる。そこで、サンプル分注装置を起動したときに毎回この検査をすれば、分注機能および分注異常検知機能に異常が無いか確かめ、確実に本来の試料の分注を行え、分注の信頼性を高めることが出来る。

【0085】

また、上記分注系異常検査を、一日毎や一週間毎のように定期的に行い、これを記録装置に記録すれば、装置の劣化具合を事前に予測でき、メンテナンスに役立てることができる。例えば、サンプルプローブを繰り返し使用するうちにサンプルプローブ開口端に汚れがこびりつき、徐々に詰まってくることがあるが、その詰まりを事前に予測することで、問題となる前に汚れを除去したりサンプルプローブの交換をしたりすることができ、常に信頼性のある分注が可能となる。

【0086】

本発明の分注系異常検査を利用することで、試料分注時に詰まりが生じた場合、これを洗浄すると共に、この洗浄によって詰まりが取り除けたか確認することができる。その手順を図14に示す。

【0087】

試料の分注後（S14）、本発明に基づいて分注が正常に実施されたか判定する（S15）。その結果が正常であれば、分注動作を継続し（S17）、もし異常であれば、サンプルプローブに給水ポンプから洗浄水を送ったり、酸やアルカリ等の洗剤中に浸漬させたりするなどの洗浄手段をとる（S19）。洗浄終了後、所定量の基準試料を分注し、詰まりなどの分注流路系の異常が取り除けたか検

査する（S 2 0）。その結果が正常であれば、分注動作を継続し（S 2 2）、異常であれば、再度、洗浄および分注系異常検査を繰り返す。洗浄および分注系異常検査の回数は計数し（S 2 5）、所定回数を超えた場合は、洗浄しても取り除けない異常であると考えられるから、分注動作を停止する（S 2 4）。

【 0 0 8 8 】

なお、洗浄および分注系異常検査の回数に特に制限は無く、また、一回として洗浄を繰り返さずに中止にすることも良い。

【 0 0 8 9 】

次に本発明であるサンプル分注装置を自動分析装置に適用した場合の実施例を説明する。図 1 5 は本発明に関わる自動分析装置の概略構成図である。

【 0 0 9 0 】

この自動分析装置は、主に反応ディスク 2 1、検体格納部 2 2、試薬格納部 2 3、サンプル分注装置 2 4、試薬分注装置 2 5、洗浄槽 2 6 a および 2 6 b、光度計 2 7、反応槽 2 8、攪拌機構 2 9、洗浄機構 3 0、制御部 3 1 から構成されている。反応ディスク 2 1 には検体と試薬を混合、攪拌させる反応容器 3 2 が複数配置されている。また、検体格納部 2 2 には検体を入れた検体容器 3 3 が、試薬格納部には試薬を入れた試薬容器 3 4 が、それぞれ複数配置されている。

【 0 0 9 1 】

また、本実施例の自動分析装置は、上記記載の各構成部品以外に、入力装置 3 5、出力装置 3 6、補助記憶装置 3 7 などを備え、全ての動作を制御部 3 1 で統括制御している。これにより、入力装置で分析項目の指定をしたり、出力装置に分析結果や分注の異常の有無を表示させたりすることが可能である。

【 0 0 9 2 】

上記のように構成された自動分析装置は、次のような手順で分析を行う。反応容器 3 2 が複数配置された反応ディスク 2 1 を所定の位置に回転移動し、サンプル分注装置 2 4 で検体格納部 2 2 から検体を反応容器 3 2 へ定量分注する。次に、いま検体を分注した反応容器 3 2 内へ、試薬分注装置 2 5 で試薬格納部 2 3 から試薬を定量分注する。検体および試薬を分注された反応容器 3 2 は、攪拌機構 2 9 へ移送され、混合、攪拌される。攪拌された検体および試薬は反応液となり

、光度計 2 7 に移送後、吸光度が測定され検体の分析が行われる。分析を終えた反応容器 3 2 は洗浄機構 3 0 に移送し、内面の洗浄が行われ、新たに検体および試薬が分注される。こうした一連の動作は、各反応容器 3 2 に対し繰り返し行われている。

【 0 0 9 3 】

本実施例の自動分析装置は、分析を終えた反応容器 3 2 を洗浄機構 3 0 で洗浄し、反応容器 3 2 を繰り返し使用することを特徴としている。この洗浄機構 3 0 は洗浄ノズル 3 0 a を複数備え、反応液の吸引や酸・アルカリ等の洗剤の吐出・吸引、洗浄水の吐出・吸引が行えるようになっている。このような自動分析装置の場合、サンプル分注装置 2 4 でクロットを含む検体を吸引し、これをそのまま反応容器 3 2 に吐出した場合、このクロットが洗浄時に洗浄ノズル 3 0 a に詰まり、以降の反応容器 3 2 の洗浄が不可能になるという問題があった。

【 0 0 9 4 】

そこで、サンプル分注装置において、何らかの異常な検体を吸引したと考えられる場合には、それを反応容器に吐出しない仕組みが求められる。図 1 6 にその制御フローを示す。

【 0 0 9 5 】

サンプル分注装置で検体を吸引すると（S 2 6）、試料吸引区間を中心に時系列圧力データ群を取込み、これらのデータ群からマハラノビス距離を計算し、閾値判定を行う（S 2 7）。上記処理を、検体吐出前までに行い、判定結果を基に吸引検体を反応容器に吐出するか決定する。正常な検体を吸引したと判定された場合は、そのまま反応容器に試料を吐出する（S 2 9）と共に、次の分注動作を開始する（S 3 0）。異常であると判断された場合は、反応容器に試料を吐出する動作を取り消し（S 3 1）、そのまま洗浄槽に移動し、洗浄を行う（S 3 3）。なお、反応容器への試料の吐出動作の取り消しと同時に、該検体に対して実施されるはずの試薬の分注や攪拌などの各動作も取り消すことが望ましい。そうすることで、試薬の無駄を減じることが可能となる。その後、サンプル分注装置では分注系異常検査を行い（S 3 4）、分注動作を継続するか（S 3 6）、停止するか（S 3 8）決定する。

【0096】

本発明は、ただ分注時の異常を検知するだけでなく、その異常が、試料の異常によるものか、空吸引によるものか判別することが可能であるから、それぞれの原因に応じた対策動作を行うことができる。図17にその制御フローを示す。

【0097】

試料の分注後（S42）、本発明に基づいて分注が正常に実施されたか判定し（S43）、その結果が正常であれば、次の分注動作を継続する（S45）。

【0098】

分注異常判定において、空吸引であると判断された場合は、サンプルプローブに対する洗浄を行った（S46）後、再度当該検体に対し、分注を行う。空吸引となったのはサンプルプローブの下降量が足りないからと考えられ、再度行う分注では、下降量を前回下降量より増やし、多めに突込むようにする（S49）。再度行った分注でも同様の処理を繰り返すが、空吸引となった回数は計数し

（S48）、もし所定回数以上の空吸引が続いた場合、その検体容器に検体が無いことが考えられるため、その検体に対する残分析項目の分析も取り消し、その旨の警告を出力装置に表示する（S50）。分注の異常が空吸引であった場合は、例えばサンプルプローブの詰まりが除去できないといったサンプル分注装置の異常は無いわけだから、引き続き問題なく分注可能である。よって、当該検体の分析を取り消した後も、自動分析装置を停止することなく、次検体の分注に移る（S51）。

【0099】

なお、同一検体に対する分注の繰り返す回数に特に制限は無く、また、一回として該検体の分析を即座に取り消し、次検体の分注を開始してもよい。

【0100】

分注異常判定において、検体に異常があると判定された場合は、サンプルプローブの洗浄を行った後（S53）、基準流体を分注し分注系異常検査を行う

（S54）。その結果が異常であれば、洗浄を繰り返すが、それでも異常が続く場合、オペレータの手によって異常を除去するほか無い。そこで、サンプル分注装置は分注を停止し（S58）、出力装置にはその旨の警告を出す。この場合は

、異常を除去しない限りこれ以上の分注が行えないため、警告音や警告灯など、別の聴覚・視覚的な警告を出すのも良い。

【0101】

分注異常判定において、検体に異常があると判定されたが、洗浄を行った結果、詰まりが取れ、分注系異常検査を行っても問題が無かった場合、再度該検体に対し分注を行う。もし、同一検体の分注で所定回数以上の試料異常が続いた場合、その検体はクロットが多く含まれることが考えられるため、残分析項目の分析も取り消し、その旨の警告を出力装置に表示する（S60）。ただし、取り消すのは当該検体のみで、自動分析装置を停止することなくそのまま次検体の分注に移る（S61）。

【0102】

【発明の効果】

本発明によれば、分析不良を引き起こす全ての異常な分注を、その種類や程度によらずに検知することが可能であり、サンプル分注装置およびそれを用いた自動分析装置の分析結果に対する信頼性を高める効果がある。これによって、さらに検査室における試料管理の手間・コストを減らすことができる効果もある。

【0103】

また、本発明による分注異常判別方法は、圧力センサの感度のばらつきなどに対するロバストネスがあり、厳密な調整を行ったり加工許容差を狭めたりすることをしなくても、検知性能を落とさずに、正確に分注の異常を検知することが可能であるから、これらの工程で上昇すると予想されるコストを抑えることができる。

【0104】

また、本発明は、異常な分注が生じた場合、その後の対策動作を自動で行えるから、処理効率を上昇させることができる。また、異常が生じた場合、その異常が取り除かれたかを精度よく検知することができるから、より高い信頼性を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に関わるサンプル分注装置の概略構成図である。

【図 2】

試料吸引時における分注流路内の圧力変動波形を示す図である。

【図 3】

本発明における分注の異常検知の制御フローを示す図である。

【図 4】

本発明における時系列圧力データ群の取得方法を示す図である。

【図 5】

本発明における時系列圧力データ群を示す図である。

【図 6】

本発明における基準空間を示す図である。

【図 7】

図 2 の各圧力変動波形に対し、本発明によってマハラノビス距離を求めた結果を示す図である。

【図 8】

正常な分注が行えた時の圧力変動波形に対し、本発明によってマハラノビス距離を求め、その平均と標準偏差を示す図である。

【図 9】

正常な圧力変動波形に対し、波形処理を行った図である。

【図 1 0】

図 2 の各圧力変動波形に対し、波形処理を行い、更に本発明によってマハラノビス距離求めた結果を示す図である。

【図 1 1】

ある分注シーケンスで分注を行ったときに得られる圧力変動波形である。

【図 1 2】

本発明における分注の異常を複数に判別する制御フローを示す図である。

【図 1 3】

本発明における分注系異常検査の制御フローを示す図である。

【図 1 4】

本発明における分注に異常が生じた後の対策動作の制御フローを示す図である。

【図 1 5】

本発明に関わる自動分析装置の概略構成図である。

【図 1 6】

本発明における分注の異常を複数に判別する制御フローを示す図である。

【図 1 7】

本発明における分注の異常を複数に判別する制御フローを示す図である。

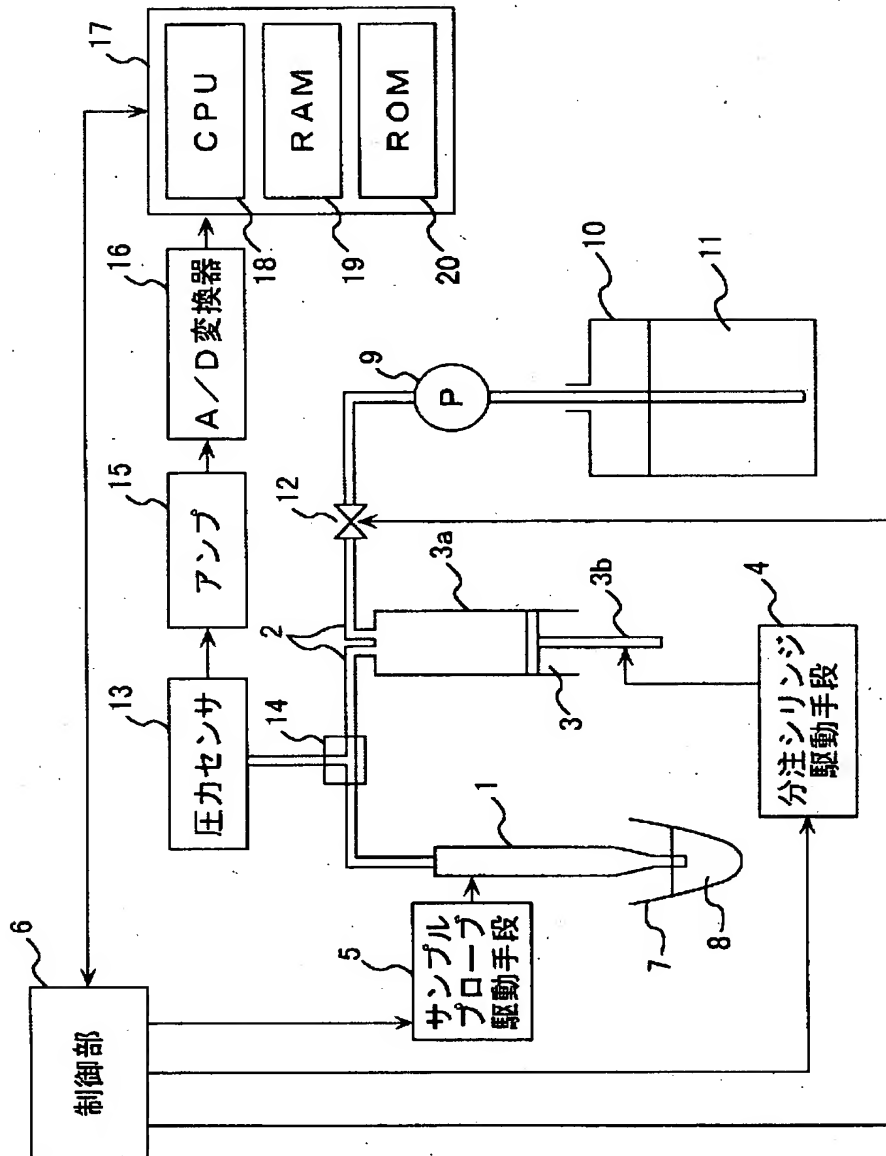
【符号の説明】

1…サンプルプローブ、2…チューブ、3…分注シリンジ、3 a…シリンダ、
3 b…プランジャ、4…分注シリンジ駆動手段、5…サンプルプローブ駆動手段、
6…制御部、7…試料容器、8…試料、9…給水ポンプ、10…給水タンク、
11…洗浄水、12…電磁弁、13…圧力センサ、14…分岐ブロック、15…
アンプ、16…A/D変換器、17…マイクロコンピュータ。

【書類名】 図面

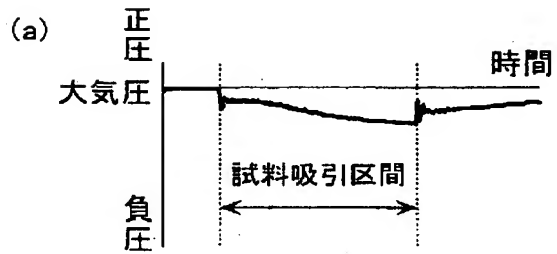
【図 1】

図 1



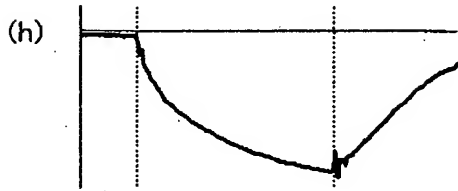
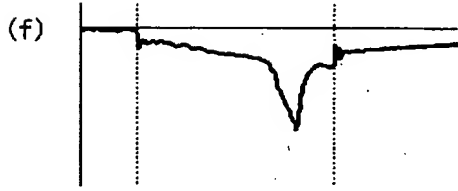
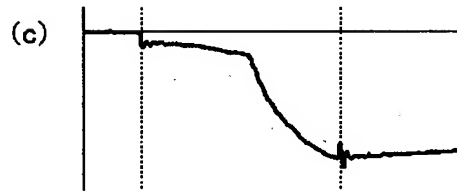
【図2】

図 2



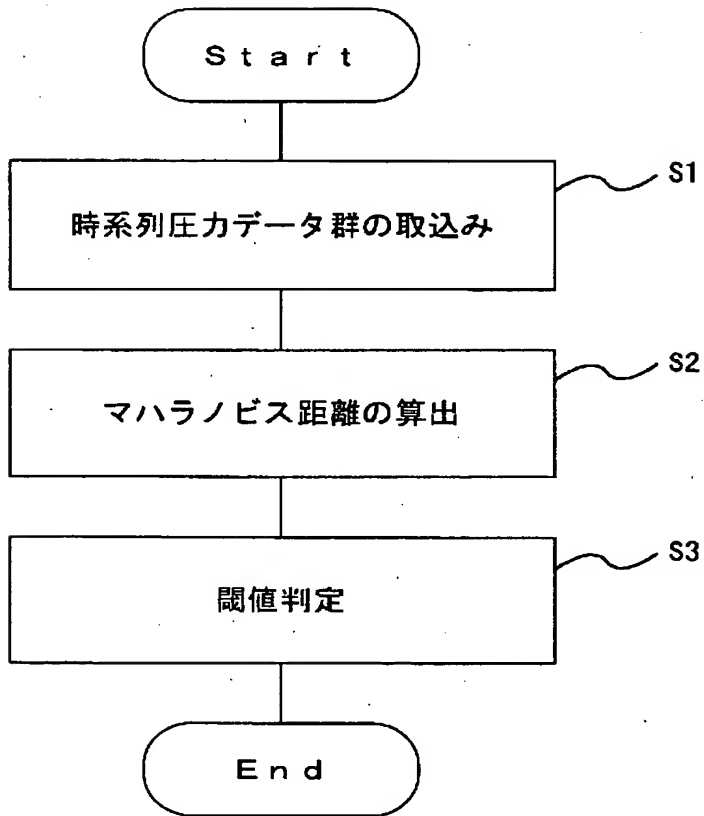
(a) 正常

(b) ~ (i) 異常



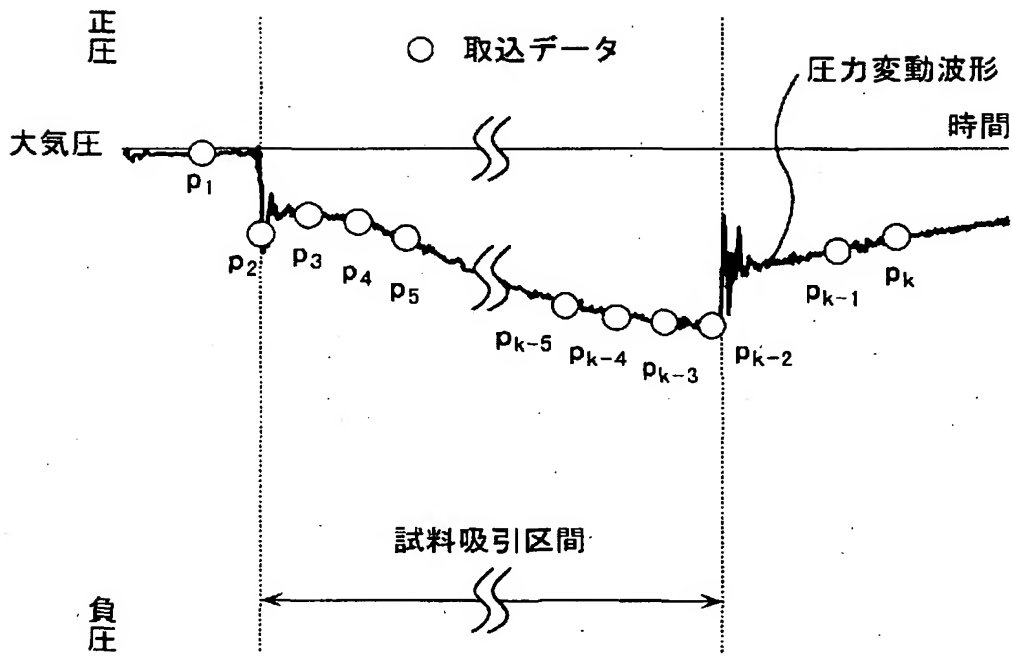
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



【図 5】

図 5

項目 No.	1	2	...	k-1	k
圧力値	p_1	p_2	...	p_{k-1}	p_k

【図 6】

図 6

項目No. 事象No.	1	2	...	k-1	k
1	p_{11}	p_{12}	...	p_{1k-1}	p_{1k}
2	p_{21}	p_{22}	...	p_{2k-1}	p_{2k}
⋮
n-1	p_{n-11}	p_{n-12}	...	p_{n-1k-1}	p_{n-1k}
n	p_{n1}	p_{n2}	...	p_{nk-1}	p_{nk}

【図 7】

図 7

圧力波形	マハラノビス距離 D_2
(a) 正常	1
(b)	1, 185
(c)	2, 442
(d)	4, 176
(e)	814
(f)	1, 225
(g)	179
(h)	603
(i)	36

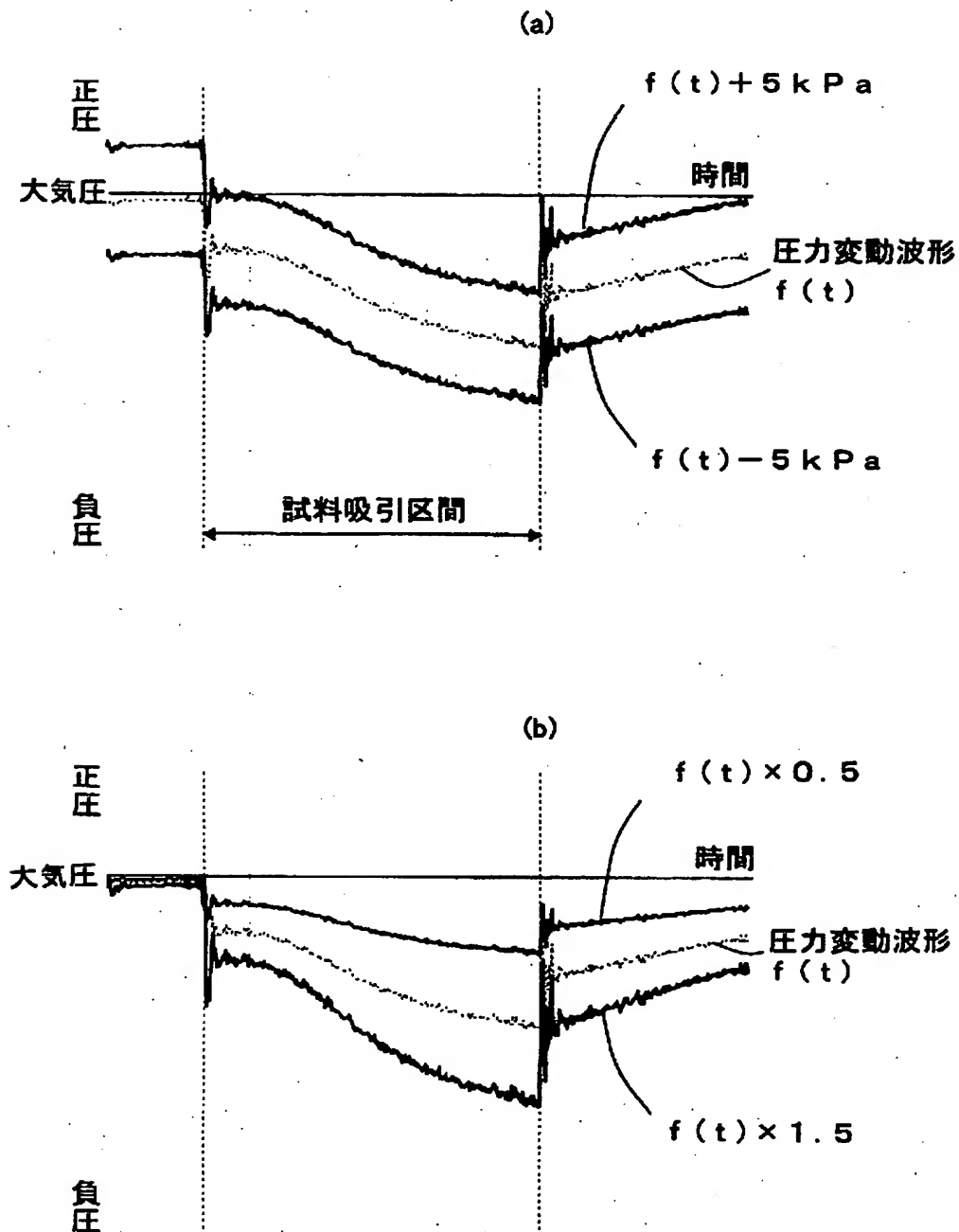
【図 8】

図 8

正常な分注の D_2 の平均 ($n = 288$)	1.00
正常な分注の D_2 の標準偏差 ($n = 288$)	0.56

【図 9】

図 9



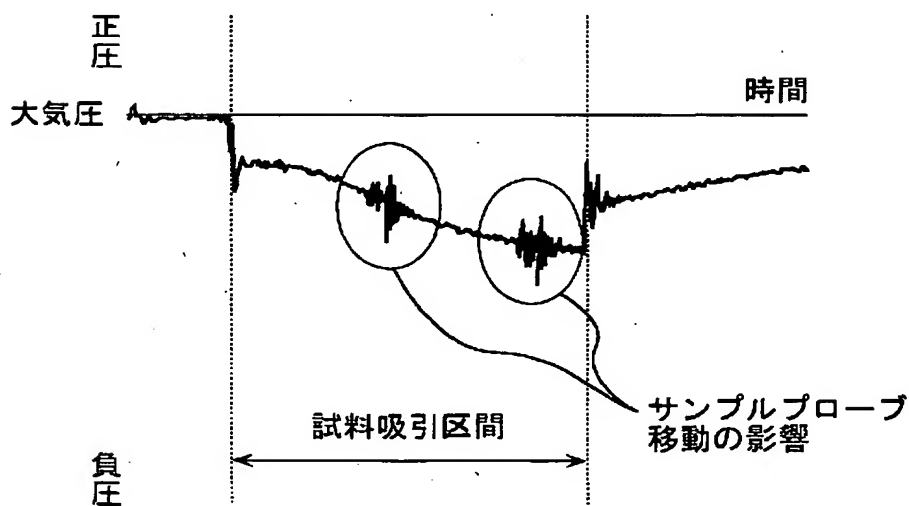
【図 10】

図 10

圧力波形	-5 kPa	+5 kPa	$\times 0.5$	$\times 1.5$
(a) 正常	7	6	7	6
(b)	1, 158	1, 225	227	2, 902
(c)	2, 510	2, 387	551	5, 699
(d)	4, 141	4, 224	1, 031	9, 463
(e)	856	785	204	1, 858
(f)	1, 183	1, 280	286	2, 844
(g)	187	184	56	397
(h)	614	604	164	1, 343
(i)	53	32	24	64

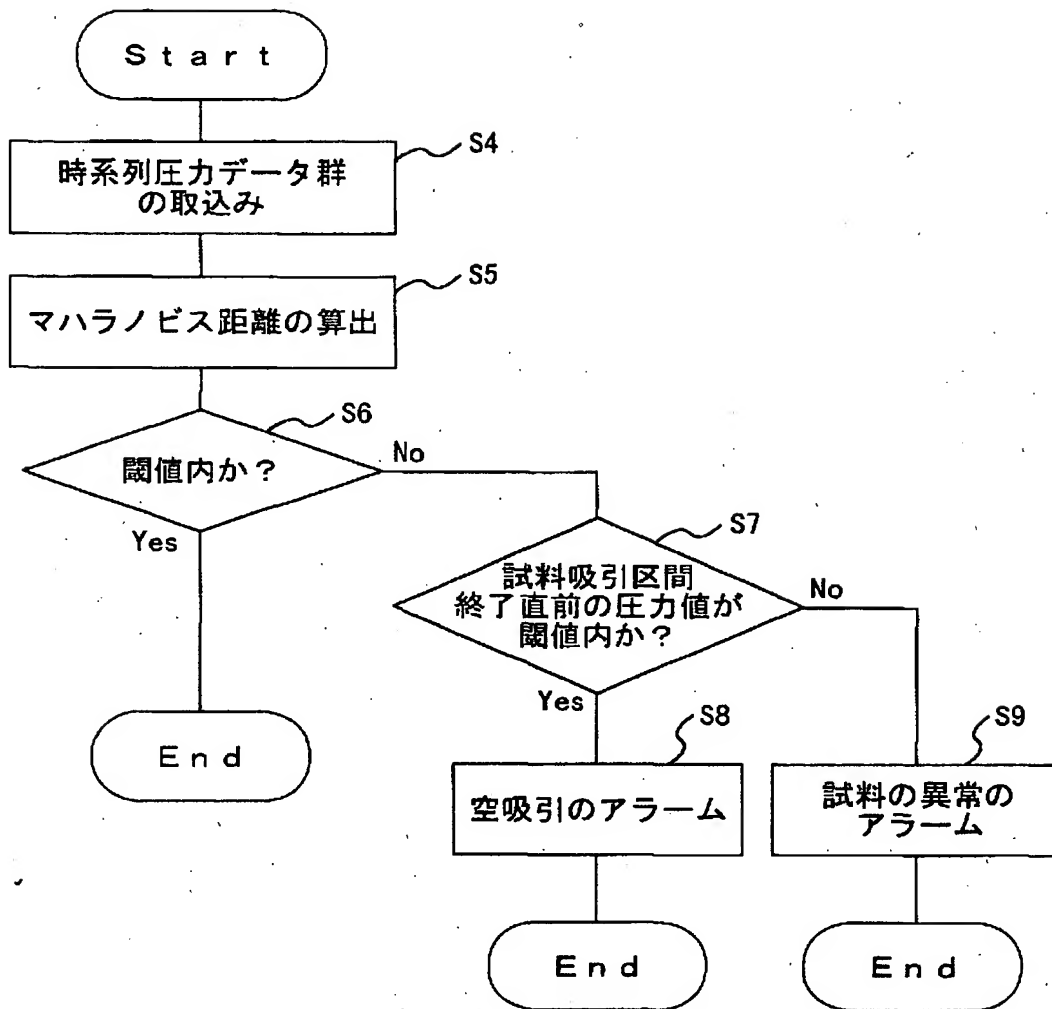
【図 11】

図 11



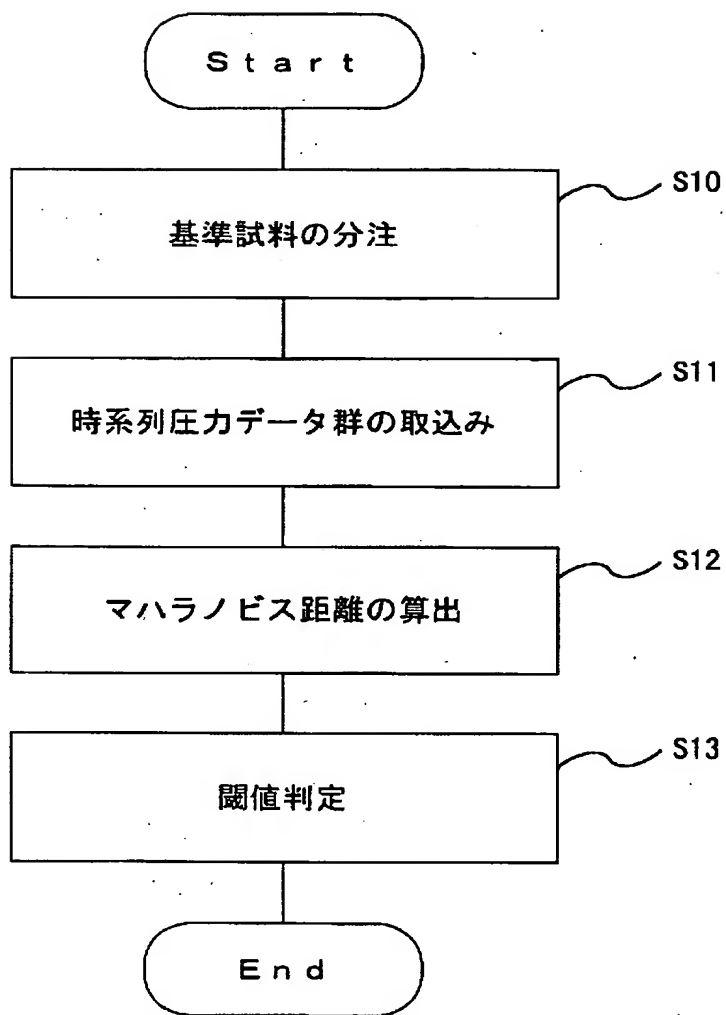
【図 1 2】

図 12



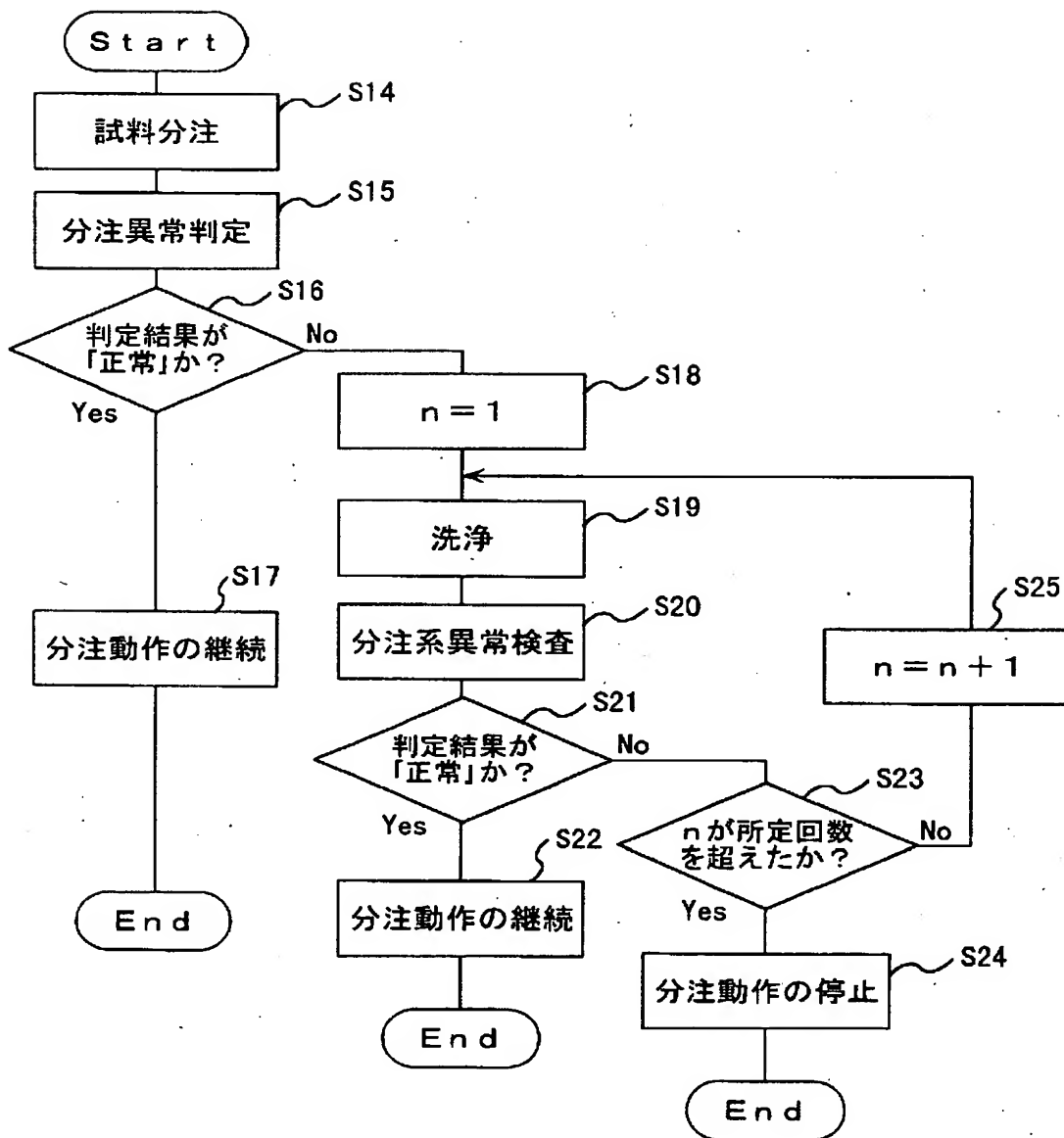
【図 1 3】

図 13



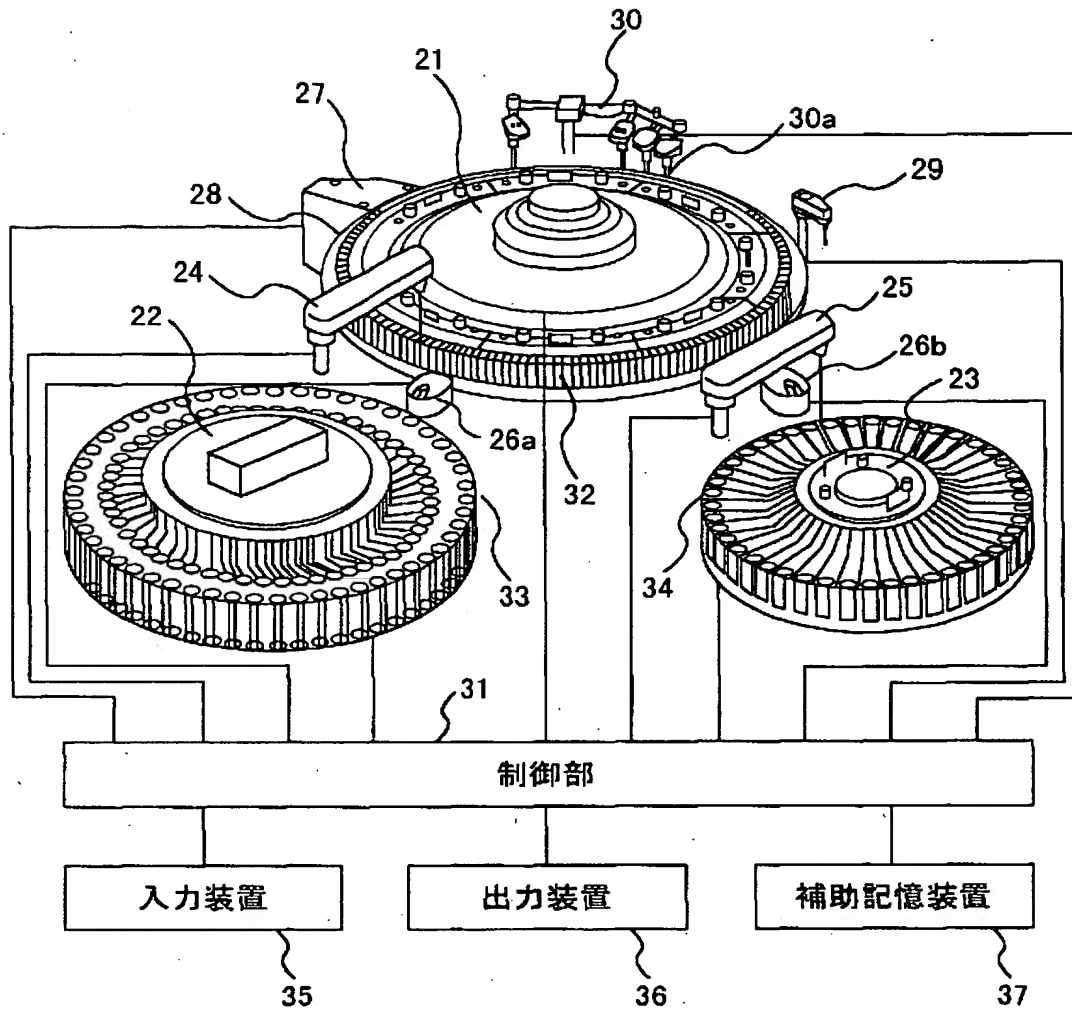
【図 14】

図 14



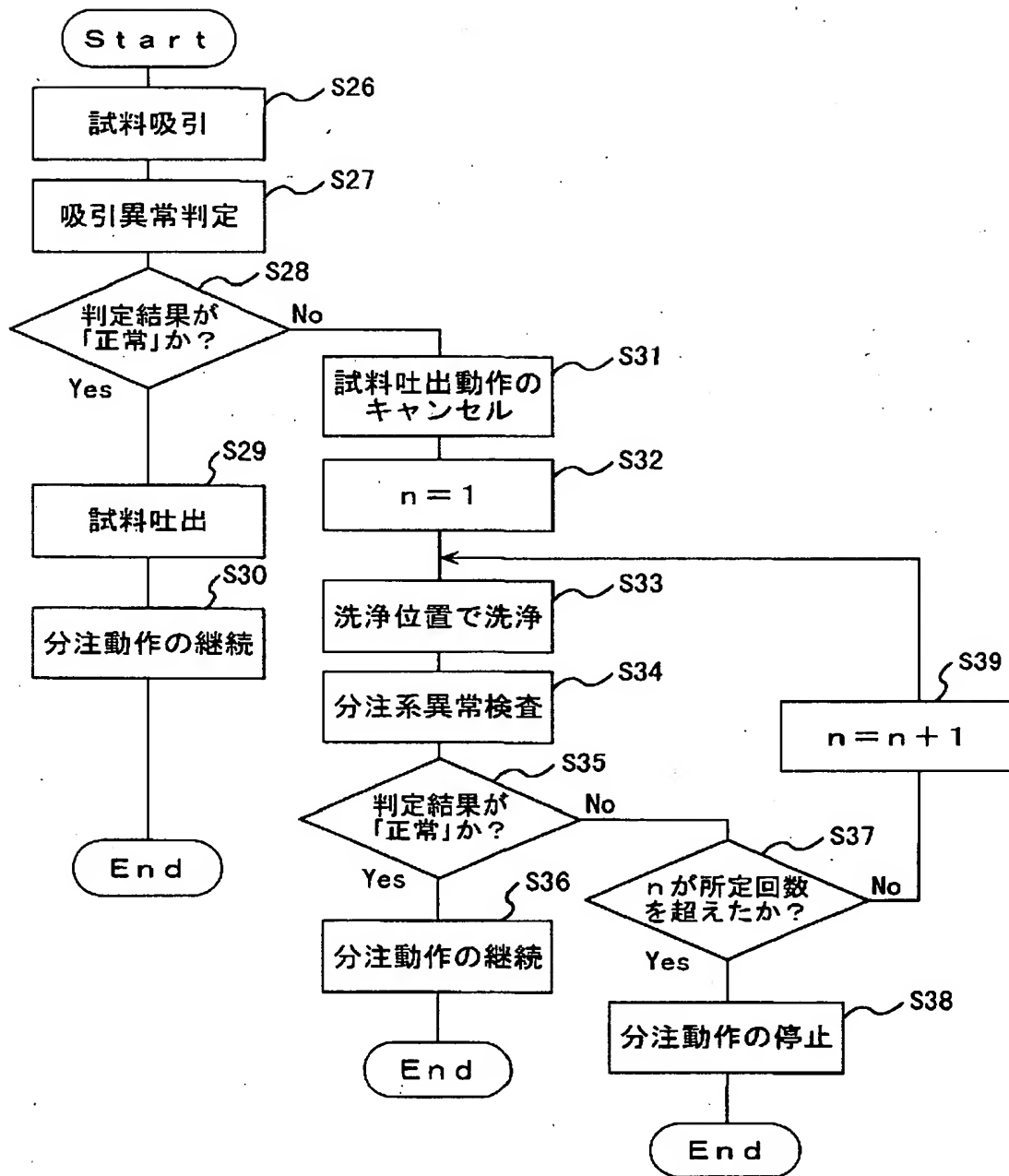
【図 15】

図 15



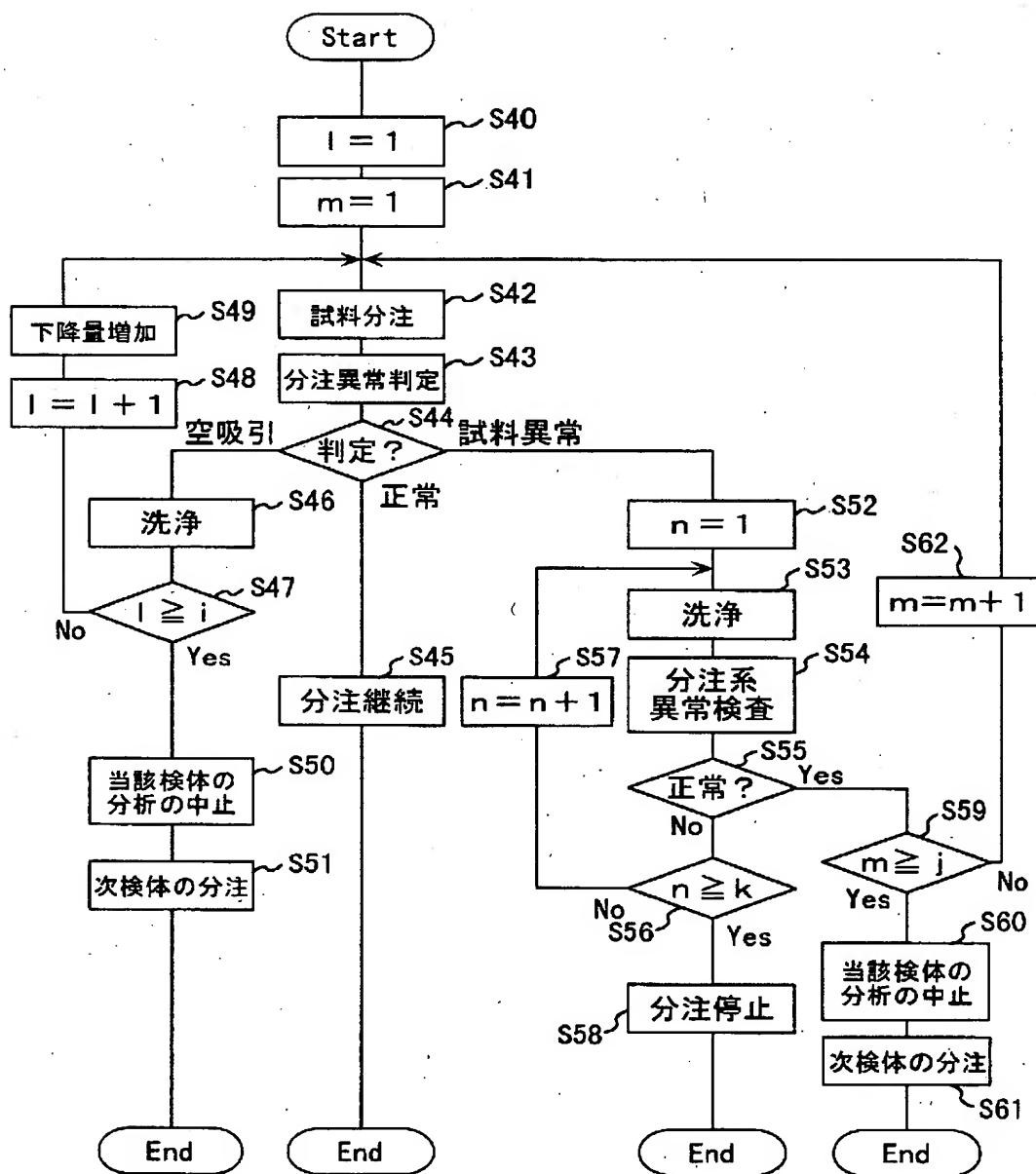
【図16】

図 16



【図 17】

図 17



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

サンプル分注時に起こる分注異常を、種類や程度によらず検出することが可能なサンプル分注装置を実現する。

【解決手段】

サンプルプローブ 1，分注シリンジ 3 を含む分注流路系に圧力センサ 1 4 を接続し、試料の分注動作時における圧力センサの出力値を複数個取込む。これら得られた複数個の圧力センサ出力値を項目とした多項目分析（マハラノビス距離）を行い、閾値と比較することで分注が正常に行われたか判定する。

【効果】

圧力センサの感度のばらつきが存在しても、確度の高い判定結果を出すことができる。

【選択図】 図 1

特 2002-229374

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-229374
受付番号	50201168844
書類名	特許願
担当官	塩原 啓三 2404
作成日	平成14年 9月13日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 8月 7日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[501387839]

1. 変更年月日 2001年10月 3日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都港区西新橋一丁目24番14号

氏 名 株式会社日立ハイテクノロジーズ